



Sigma, USA 100mg/kg b.w. 对照组以相同的方式腹腔注射溶剂 0.5% 聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯

1.3 抽搐发作记数

参考文献 [1] 一次抽搐定义为出现肢体阵挛或全身痉挛自 KA 注射后第 2 周开始对每只动物每天观察 2 h 10-16h 每周观察 5 d 持续观察 6 周以周为单位记录抽搐次数

1.4 组织学观察

6 周后所有动物经 10% 水合氯醛 1ml/kg b.w. 深度麻醉迅速开胸暴露心脏经升主动脉用 100ml 生理盐水快速冲洗后用 500ml 4% 的多聚甲醛缓冲液由快到慢灌注固定 3~4h 断头取脑置于 4 益相同固定液中后固定 2~4h 再经梯度酒精脱水二甲苯透明浸蜡包埋遥在距离前囟约 3.6mm 处制作冠状石蜡切片进行 HE 染色后于显微镜下观察组织病理学改变并在高倍镜下对 CA3 区存活神经元记数 细胞个数 /mm<sup>2</sup>

1.5 统计分析

对照组和给药组之间抽搐次数及海马 CA3 区存活神经元数差异采用 t 检验

2 结果

2.1 TPCK 对海马 CA3 神经元的保护作用

对照组与给药组海马 CA3 区存活神经元数分别为 6.7 依 2.2 和 2.3 依 0.5 mm<sup>2</sup> 两组之间有显著性差异 P<0.05

2.2 TPCK 对 KA 致痫大鼠抽搐发作次数的影响

观察期间大鼠的自发抽搐表现为凝滞湿狗样抖面部及咀嚼肌和前肢的抖动后腿站立反复站立跌倒等便于观察将肢体阵挛或全身痉挛定义为抽搐抽搐记数结果 5% 可信限见图 1 遥在同一观察时间段给药组和对照组的抽搐发作次数无显著性差异 P>0.1

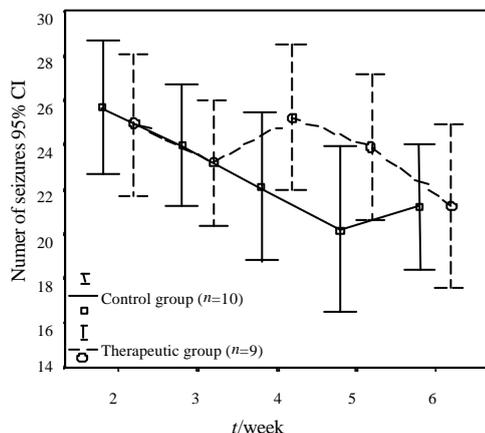


图 1 给药组与对照组的抽搐发作次数比较

3 讨论

海马硬化是颞叶癫痫的主要病理改变 0%~70% 慢性癫痫患者的尸检发现有海马硬化 遥它既是癫痫发作的结果 又是癫痫频发和难治的原因 并且可以致残 记忆力下降 智能和精神障碍以及痴呆 神经元死亡 丢失是海马硬化的主要病理特征 遥大鼠杏仁核注射 KA 所致癫痫可以模拟海马硬化的形成 是理想的颞叶癫痫动物模型

杏仁核注射 KA 引起抽搐相关的 CA3 区神经元损害 表现为急性坏死 约 30% 和迟发性死亡 约 70% 遥而迟发性死亡具有凋亡的特性 其机制尚不十分清楚 目前倾向于认为是兴奋性氨基酸介导的兴奋毒性引起的 遥 KA 注射后可引起海马齿状回颗粒细胞的丛集放电 使苔状纤维末梢释放谷氨酸 谷氨酸和 CA3 神经元胞体的谷氨酸受体结合 一方面激活非 NMDA 受体 引起突触后神经元去极化 Ca<sup>2+</sup> 大量内流 诱发 Cl<sup>-</sup> 和水分的内流 使神经元严重水肿 迅速溃变死亡 另一方面与 NMDA 受体和代谢型谷氨酸受体结合 导致 Ca<sup>2+</sup> 内流和胞内 Ca<sup>2+</sup> 释放 使胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度持续增高 诱导即刻早期基因 c-fos 和 c-jun 的表达 启动细胞走向凋亡 遥有证据表明 以 TUNEL 阳性细胞为特征的凋亡是其中主要的死亡形式 遥因此 近年国内外有许多研究者提出用凋亡抑制剂治疗癫痫 遥氨基酸蛋白酶抑制剂 TPCK 是酯溶性物质 易于通过血脑屏障 众多离体实验证明 TPCK 是一种强力的凋亡抑制剂 遥而 Hara 等 则证明了 TPCK 在沙土鼠脑缺血模型中的神经保护作用 遥我们的研究也表明 TPCK 可以抑制 KA 所致大鼠海马 CA3 神经元的凋亡 从而提高 CA3 区神经元存活数 遥文发表

本研究结果表明 尽管 TPCK 提高了海马 CA3 存活神经元数 但在 6 周内 其不能够减少 KA 致痫大鼠的抽搐发作次数 没有抗癫痫治疗效果 原因可能是 遥 TPCK 不能提供足够的神经保护作用 因为仍有全部急性坏死的神经元和部分凋亡的神经元不能免于死亡 因此 我们尚不能据此完全否定神经保护剂的抗癫痫作用 遥但至少 在凋亡抑制剂的抗癫痫作用方面 遥应持有相当谨慎的态度 遥抽搐记数用的是行为学指标 不一定能够反映真实的放电情况 遥在疗效判定上可能存在偏差 遥 CA3 神经元的死亡可能并不是或不完全是 KA 致痫大鼠自发抽搐的原因 遥

参考文献

1. Ben-Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 1985, 14(2):375-405.

2. Okazaki MM, Molnar P, Nadler JV. Recurrent mossy fiber pathway

inratdentategyrus:synapticcurrentsevokedinpresenceandabsence ofseizure-inducedgrowth *喑喑* Neurophysiol,1999,81(4):1645-60.

喑喑 SchauweckerPE,RamirezJJ, StewardO. Geneticdissectionofthe signalsthatinducesynapticreorganization *喑喑* ExpNeurol, 2000, 161(1):139-52.

喑喑 ShettyAK,TurnerDA.Fetalhippocampalcellsgraftedtokainate-lesioned CA3 region of adult hippocampus suppress aberrant supragranularsproutingofhostmossyfibers *喑喑* ExpNeurol,1997, 143(2):231-45.

喑喑 HenshallDC,SinclairJS,SimonRP.Spatio-temporalprofileofDNA fragmentationanditsrelationship to patterns of epileptiform activity following focally evoked limbic seizures *喑喑* BrainRes,2000,858 (2):290-302.

喑喑 Mori Y,KondziolkaD,BalzerJ, *藻藻* Effects of stereotactic radiosurgery on an animal model of hippocampal epilepsy *喑喑* Neurosurgery,2000,46(1):157-68.

喑喑 BuckmasterPS,DudekFE.Neuronloss,granulecellaxonreorgani- zation, and functional changes in the dentate gyrus of epileptic kainate-treated rats *喑喑* CompNeurol,1997,385(3):385-401.

喑喑 韩济生 神经科学原理 *喑喑* 北京医科大学出版社,1993.536-7.

喑喑 HerdegenT,BlumeA,BuschmannT, *藻藻* Expression of activating transcription factor-2, serum response factor and cAMP/Ca response element binding protein in the adult rat brain following generalized seizures, nerve fibre lesion and ultraviolet irradiation *喑喑* Neuro- science,1997,81(1):199-212.

喑喑 HiguruchiM,SinghS,ChanH, *藻藻* Protease inhibitors differentially regulate tumor necrosis factor-induced apoptosis, nuclear factor-kappa B activation, cytotoxicity and differentiation *喑喑* Blood,1995, 86(6):2248-56.

喑喑 HaraA,NiwaM,NakashimaM, *藻藻* Protective effect of apoptosis-inhibitory agent, N-tosyl-L-phenylalanyl chloromethyl ketone against ischemia-induced hippocampal neuronal damage *喑喑* Cereb Blood Flow Metab,1998,18(8):819-23.

## 干扰素治疗慢性病毒性肝炎致糖尿病 2 例报告

戴琳 袁复元 第一军医大学南方医院感染内科 袁东 广州 510515 冤

关键词 干扰素类 肝炎 病毒性 袁 糖尿病

中图分类号 R512.6; R587.1 文献标识码 B 文章编号 000-2588(2001)10-0752-01

干扰素是治疗慢性病毒性肝炎的主要药物之一袁抗病毒治疗过程中大部分病人可出现发热 关节疼痛 白细胞和血小板减少 脱发甚至严重的精神抑郁状态等副作用袁诱发糖尿病却极为少见遥本文报道 2 例应用干扰素治疗慢性病毒性肝炎致糖尿病病例遥

### 1 临床资料

病例 1 袁男袁 岁袁因输血后丙型肝炎 2 年于 1996 年 7 月 17 日入院遥入院前曾患急性胰腺炎 2 次袁否认糖尿病史遥入院时查血糖 5.1mmol/L 遥入院后给予 琢 2b 干扰素抗病毒治疗袁每天肌肉注射 300 万 U 袁次完成遥疗程第 3 天患者出现烦渴 多食 易倦等症袁即查空腹血糖 4.3mmol/L 袁尿糖 渊+++ 冤 袁诊断为 型糖尿病遥第 4 天起停用干扰素袁给予糖尿病饮食袁糖平 15 mg 袁次/d 遥 1 月后患者空腹血糖正常袁尿糖阴性遥出院后患者曾反复出现烦渴 多食 易倦等症遥 2000 年 8 月患者自测血糖为 13.2mmol/L 袁尿糖阴性袁给予胰岛素治疗 1 个月袁血糖正常遥

病例 2 袁男袁 9 岁袁因慢性乙型肝炎于 1999 年 6 月

18 日入院遥入院时血糖 4.9mmol/L 遥入院后给予 琢 2b 干扰素抗病毒治疗袁每次 500 万 U 袁肌肉注射袁次/周遥 1999 年 12 月因出现干扰素抗体阳性改用惠福仁 500 万 U 袁次/周遥 2000 年 6 月患者出现烦渴 多食 多尿 易倦等症袁查空腹血糖 10.8mmol/L 袁尿糖 ++++ 遥给予糖尿病饮食和诺和灵 R 治疗袁 1 月后空腹血糖正常袁尿糖阴性遥

### 2 讨论

干扰素主要通过抗病毒和免疫调节作用治疗慢性病毒性肝炎袁也可能损害胰岛 B 细胞遥将 琢 干扰素基因转移至小鼠 B 细胞袁可以诱发转基因小鼠出现低胰岛素糖尿病遥进一步研究揭示袁干扰素可增加主要组织相容性复合物 和 类抗原在胰岛 B 细胞中的表达袁前者可加强 T 淋巴细胞对具有自身抗原的 B 细胞的识别和损害袁后者则可使 B 细胞成为抗原提呈细胞而直接激活免疫应答袁破坏 B 细胞遥本组病例提示袁干扰素诱发糖尿病与干扰素亚型及疗程无关遥病例 1 应用 琢 2b 干扰素袁在疗程的第 3 天出现血糖增高袁病例 2 应用 琢 2a 干扰素袁在治疗后 1 年左右出现血糖增高遥一般认为袁干扰素引起的所有副作用都是可逆的袁但病例 1 在诱发糖尿病 4 年后仍未能得到完全控制袁血糖反复升高袁应该引起注意遥另外袁在考虑干扰素抗病毒治疗的禁忌证时袁除自身免疫性疾病外袁袁还应注意患者是否有胰腺炎病史遥

收稿日期 001-04-12

作者简介 戴琳 972-冤袁女袁河北安国人袁 1995 年毕业于第一军医大学袁技师袁电话 20-85141948